

DES

N° 25

ANTITOXINES

ET PRINCIPALEMENT

DE L'ANTITOXINE TÉTANIQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de médecine de Montpellier

LE 26 MAI 1893

PAR

Gabriel MONTOYA

Né à Alais (Gard)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE LYON

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CENTRALE DU MIDI
(HAMELIN FRÈRES)

1893

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET..... DOYEN
CARRIEU..... ASSESSEUR

PROFESSEURS

Médecine légale et toxicologie	MM. JAUMES.
Clinique chirurgicale.....	DUBRUEIL (*).
Hygiène.....	BERTIN-SANS.
Clinique médicale.....	GRASSET.
Clinique chirurgicale.....	TEDENAT.
Clinique obstétricale et gynécologie	GRYNFELTT.
Anatomie pathologique et histologie.....	KIENER (*).
Thérapeutique et matière médicale.....	HAMELIN (*).
Anatomie	PAULET (O. * *).
Clinique médicale.....	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET.
Physique médicale.....	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicale	GRANEL.
Opérations et appareils.....	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.....	TRUC.
Chimie médicale et pharmacie.....	VILLE.
Physiologie.....	N....
Id. HÉDON (Ch. du c.)	
Pathologie interne.....	N....
Id. RAUZIER (Ch. du c.)	

Doyen honoraire : M. BENOIT (O. * * *).
Profess. honor. : M. DUPRE (O. * C. *).

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique annexe des maladies des enfants. MM.	BAUMEL, agrégé.
Accouchements	GERBAUD, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées.....	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards.	SARDA, agrégé.
Pathologie externe.....	ESTOR, agrégé.
Histologie.....	DUCAMP, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. SERRE	MM. SARDA	MM. RAUZIER
BAUMEL	ESTOR	LAPEYRE
GERBAUD	HEDON	MOITESSIER
GILIS	LECERCLE	
BROUSSE	DUCAMP	

MM. H. GOT, *secrétaire*.
F.-J. BLAISE, *secrétaire honoraire*.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. BERTIN-SANS, <i>président</i> .	MM. DUCAMP, agrégé.
VILLE, professeur.	MOITESSIER, agrégé.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTIN-SANS

G. MONTOYA.

AVANT-PROPOS

L'idée première de notre travail sur les antitoxines nous a été donnée par M. Ducamp, professeur agrégé, qui nous a aidé de ses conseils dans le choix des matériaux essentiels.

Loin de nous la prétention d'apporter un élément nouveau dans la discussion, une pierre, si légère soit-elle, à l'édifice à peine ébauché.

La question que nous nous permettons d'aborder en ce modeste travail est d'origine trop récente, les expériences qu'elle comporte demandent pour les réaliser trop de conditions réunies, pour qu'il nous soit possible, sans le secours du laboratoire, d'édifier une solution satisfaisante.

Tout autre d'ailleurs est notre but, et nous ne croirons pas avoir perdu notre temps si nous parvenons à grouper, soucieux avant tout d'une chronologie bien faite, les éléments de cette thèse en une ordonnance qui permette d'y jeter ensuite un coup d'œil synthétique et d'en saisir l'enchaînement. Somme toute, nous n'aurons fait qu'une mise au point, et qui donc en pourrait nier l'utilité!

Qu'il nous soit permis avant de terminer cet avant-propos de remercier M. Ducamp, auquel nous savons un gré infini

de nous avoir évité, par l'actualité même du sujet, une bibliographie compacte.

Que M. le professeur Bertin-Sans reçoive ici le témoignage de notre profonde gratitude pour avoir daigné accepter la présidence de notre Jury.

Enfin, que tous les professeurs de la Faculté de médecine de Montpellier, pour la courtoisie de leurs relations et la bienveillance dont ils ont toujours fait preuve à notre égard, veuillent bien accepter l'hommage sympathique d'un jeune confrère qui n'a qu'à se louer de leur enseignement.

INTRODUCTION

En démontrant que les maladies infectieuses résultaient, non plus, comme on l'avait cru d'après Pasteur, de la pullulation dans l'organisme des bactéries spécifiques de ces maladies, mais bien des poisons ou toxines que ces bactéries sécrétaient, des savants comme Brieger, Kitasato, Faber, Tizzoni et Cattani avaient du même coup découvert la possibilité de la vaccination chimique.

Poussant plus avant leurs recherches, Behring et Kitasato sont arrivés à vacciner les animaux contre le tétanos, et les animaux vaccinés par eux leur ont permis d'établir les conclusions que nous exposons dans les premières lignes de notre historique.

Ces conclusions, publiées à une époque où Behring et Kitasato n'avaient pas encore en leur possession une méthode sûre de vaccination chimique, ont été confirmées depuis par les travaux de Tizzoni, de Cattani, de Vaillard, de Brieger et de Kitasato. Il en ressort avec la dernière évidence que le sérum des animaux vaccinés forme, avec les toxines des maladies bactériennes, des composés encore mal définis, capables de détruire les produits toxiques de ces maladies. Ces composés ont été dénommés antitoxines et étudiés depuis deux ou trois ans au point de vue de leurs propriétés thérapeutiques. Leur étude a donné naissance à une science nouvelle, la sérothé-

rapie, science qui a déjà provoqué bien des tentatives, suscité bien des espérances. Ces tentatives ont-elles donné jusqu'ici des résultats brillants, ces expériences seront-elles suivies de glorieux enfantements ? C'est ce que nous allons essayer de déduire en exposant, avec toute la sévérité que comporte la méthode scientifique, les observations et les expériences malheureusement assez rares qu'il nous aura été permis de recueillir.

DES ANTITOXINES

ET PRINCIPALEMENT

DE L'ANTITOXINE TÉTANIQUE

I

Historique

De toutes les découvertes faites en médecine dans le courant de ces dernières années, une des plus intéressantes est la découverte des propriétés thérapeutiques du sérum des animaux immunisés contre certaines maladies virulentes.

Les premiers, MM. Richet et Héricourt avaient signalé le pouvoir préventif du sang contre une septicémie spéciale qu'ils ont étudiée. Mais c'est seulement depuis la note de MM. Behring et Kitasato, parue en décembre 1890 dans le n° 49 de la *Deutsh. med. Woch.*, que la sérothérapie s'est révélée avec toute son importance. Les expériences de MM. Behring et Kitasato ont été faites sur deux maladies toxiques par excellence, la diphtérie et le tétanos; elles sont surtout démonstratives pour cette dernière affection. Dans leur première communication, ces savants établissent les propositions suivantes :

1° Le sang d'un lapin réfractaire au tétanos est capable de détruire les toxines du tétanos ;

2° Cette propriété peut se démontrer pour le sang extrait des vaisseaux et pour le sérum débarrassé de toute cellule, qui en provient ;

3° Cette propriété est si durable, qu'elle persiste même après la transfusion dans l'organisme d'autres animaux ; elle permet ainsi un traitement de l'affection ;

4° Cette propriété manque dans le sang d'animaux non réfractaires, et le poison tétanique peut se retrouver après leur mort dans le sang et les autres humeurs.

Les auteurs ne donnent qu'un bref résumé de leurs expériences : « On injecte dans le péritoine de six souris 0 cc. 2 de sérum, on les inocule vingt-quatre heures après en même temps que des souris témoins. Celles-ci meurent au bout de quarante-huit heures, les six souris vaccinées n'éprouvent rien.

On peut employer ce sérum d'une façon thérapeutique, en inoculant d'abord les animaux avec le liquide virulent et en leur injectant ensuite le vaccin. Les animaux ainsi traités survivent. — Nous avons constaté que ce sérum est capable de détruire une quantité énorme de poison tétanique. — Toutes les souris survivantes sont devenues réfractaires d'une façon durable. Plus tard, nous leur avons injecté des cultures de bacilles vivants sans les rendre malades. »

Quelques jours après la publication de cette note importante, M. Behring terminait un travail sur la vaccination des animaux contre la diphtérie (*Deutsh. med. Woch.*, n° 50) par les phrases suivantes : « Dans notre travail en commun avec Kitasato, nous n'avons peut-être pas été suffisamment explicites sur l'influence curatrice de la transfusion du sang de lapins réfractaires. Je précise : les souris ne sont pas seulement

rendues réfractaires elles-mêmes ; non seulement elles n'éprouvent pas d'accidents tétaniques, si, aussitôt après l'infection, elles reçoivent dans le péritoine du sang de lapin réfractaire, mais elles peuvent être guéries par la transfusion quand les accidents sont déjà accentués. *Une souris a plusieurs de ses extrémités contracturées ; elle semble devoir mourir en peu d'heures ; il suffit alors de lui faire cette transfusion pour la guérir presque à coup sûr, et cela si rapidement que, quelques jours après, elle ne paraît pas avoir été malade. Quant à la possibilité d'une guérison dans les cas suraigus, il ne peut en être question. »*

En mars 1891, MM. Tizzoni et Cattani (*Sur la manière de conférer à certains animaux l'immunité contre le tétanos. Archives italiennes de biologie*) confirment la propriété antitoxique du sang des animaux immunisés. Mais, ajoutent-ils, « pour ce qui concerne le pouvoir thérapeutique des injections de sérum du sang d'un animal réfractaire, nous avons vu que, non seulement chez les lapins, mais encore chez les rats, même quand l'intoxication tétanique a été déterminée par une petite dose de poison (I à II gouttes) et que l'injection du sérum est exécutée avant que les phénomènes tétaniques apparaissent, quatre heures par exemple après l'injection du poison, on ne parvient pas à empêcher, ni à arrêter, le développement du tétanos. »

Dans la même année 1891, Vaillard confirme la découverte de MM. Behring et Kitasato sur le pouvoir antitoxique et immunisant du sérum des lapins rendus réfractaires au tétanos, mais il ne peut vérifier ses propriétés thérapeutiques. Il mentionne en outre que, contrairement à l'opinion de Behring et de Kitasato, l'immunité qui suit les injections de sérum est peu durable et disparaît vers le quinzième jour.

Au Congrès d'hygiène tenu à Londres en août 1891, M. Kitasato, aux applaudissements de toute la section de

bactériologie, a affirmé de nouveau les merveilleux effets du sérum antitoxique, qui guérit les souris tétaniques même lorsqu'elles sont déjà très malades.

Une méthode ainsi présentée à l'attention des médecins ne devait pas tarder à être appliquée à l'homme. M. Kitasato fit lui-même, il est vrai dans de mauvaises conditions, un essai qui ne réussit pas sur un enfant atteint de tétanos dans la clinique de M. Baginsky. Puis fut publiée, en Italie, toute une série d'observations de tétanos humain, guéri avec l'antitoxine préparée par MM. Tizzoni et Cattani.

En France, M. Renon a rapporté, dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (avril 1892), deux cas de tétanos traités dans le service de M. Dieulafoy, par des injections de sérum de lapins immunisés. Les malades de M. Renon avaient reçu de fortes doses d'un sérum très actif (57 cc. et 80 cc.) représentant une quantité d'antitoxine supérieure à celle qui avait été donnée aux malades italiens; ils succombèrent cependant à un tétanos caractérisé.

Le traitement qui avait si merveilleusement réussi à MM. Behring et Kitasato, sur les animaux, ne se montrait donc pas toujours aussi efficace chez l'homme. Ces différences dans les résultats pouvaient s'expliquer par une application défectueuse de la méthode. On ne savait, en effet, ni le pouvoir antitoxique que doit avoir le sérum, ni les doses qu'il en faut injecter pour obtenir un effet utile. Les renseignements sur le traitement des animaux faisaient presque complètement défaut; les inventeurs de la sérothérapie s'étaient bornés aux détails très brefs que nous avons rapportés; ils n'avaient donné aucune étude détaillée qui pût servir de base pour le traitement du tétanos humain.

C'est seulement au mois d'août 1892 que M. Kitasato a publié, dans le *Zeits. f. Hyg.*, un travail sur la thérapeutique du tétanos, chez les animaux tels que les souris et les co-

bayes. Une partie des expériences ont trait à la prévention de la maladie ; elles montrent que les animaux qui reçoivent le sérum, avant la toxine ou aussitôt après, sont préservés, même si la dose est faible. Mais le tétanos survient toujours, quand le sérum est injecté dans les douze à vingt-quatre heures qui suivent l'injection ; il est le plus souvent curable, parfois il est mortel. La quantité de sérum nécessaire pour prévenir le tétanos est d'autant plus forte, que l'on intervient plus tard après l'infection.

Douze souris sont infectées par une écharde de bois imprégnée de spores chauffées à 80° et introduite sous la peau ; tous ces animaux, au bout de trente-cinq heures, présentent des symptômes de tétanos ; deux servent de témoins et meurent après cinquante-cinq heures. Dix souris sont traitées et reçoivent, à la quarante-huitième heure, 1 cc. de sérum dans le péritoine ; l'activité de ce sérum est de 600,000 environ. Le lendemain, les symptômes se sont aggravés ; nouvelle injection de 1 cc. de sérum.

Cinq des souris succombent après quatre-vingts heures. Aux autres on pratique une troisième injection de 1 cc. Les symptômes du tétanos s'arrêtent, et les animaux se rétablissent après avoir conservé pendant des semaines de la contraction des membres atteints.

Tel est le document le plus complet publié par M. Kitasato, lequel semble atténuer un peu ses conclusions premières et démontrer que le sérum n'est efficace que s'il est très actif, que si le tétanos a une marche lente et que si le traitement est appliqué dès l'apparition des premiers symptômes.

En un mémoire plus récent (*Das Tetanusheilserum*, Leipzig 1892), M. Behring rappelle qu'il a pu guérir des souris atteintes de tétanos très avancé, et il relate des expériences nouvelles sur la guérison des moutons, d'un cheval et aussi d'un homme atteint de tétanos.

Les expériences sur le mouton sont au nombre de quatre. L'une d'elles est une expérience de prévention : une brebis de 50 kilogrammes reçoit 20 cc. de culture tétanique et en même temps 50 cc. de sérum dont l'activité est 10,000,000 ; elle reste bien portante.

Dans les trois autres cas, une brebis meurt malgré l'injection probablement trop tardive de 100 cc. de sérum. Deux moutons guérissent en pleine période de contracture, après l'injection de 50 cc. de sérum au cinquième jour, et voient disparaître les contractures du huitième au neuvième jour. Malheureusement, dans tous ces cas en apparence si démonstratifs, M. Behring a négligé d'inoculer des moutons témoins. Or le mouton est un animal peu réceptif, et l'on a vu des moutons ne pas prendre le tétanos après injection de 2 cc. de culture tétanique dont 1/3000 de cc. tuait un cobaye. De plus, il y a lieu de s'étonner de la rapidité avec laquelle, dans les cas de M. Behring, les contractures ont disparu ; les souris de M. Kitasato voyaient leurs contractures persister des semaines entières après la guérison, et M. Behring lui-même, dans une conférence qu'il vient de faire et dont nous trouvons un compte rendu dans le *Berliner klinische Woch.*, 10 avril 1893, p. 104, nous avertit que les guérisons ne sont pas instantanées et que les contractures durent un temps assez long. Il est donc regrettable que l'absence de témoins nous empêche de nous prononcer.

L'essai fait sur le cheval est moins probant encore. Il s'agit d'un cheval en cours d'immunisation depuis quelques semaines, et chez lequel une injection que l'on supposait vaccinale détermine des symptômes de tétanos. L'immunisation avait été commencée le 22 août ; le 16 septembre, on injecte 2 cc. de culture traitée par le chloroforme ; le 19, surviennent la raideur et les contractures. Du 19 au 21, on injecte un litre de sang antitoxique. Les phénomènes tétaniques décroissent et, le 27, la guérison est complète.

Plusieurs fois on a observé chez les animaux en cours d'immunisation l'apparition des symptômes tétaniques qui, le plus souvent, ont cessé spontanément.

Le cas de tétanos humain cité par M. Behring a été recueilli par M. Rotter. Ce cas fut guéri par une injection de 250 cc. de sérum antitoxique; mais la maladie était peu grave et M. Rotter croit qu'elle était curable par les moyens ordinaires.

En somme, toutes les publications récentes sur la sérothérapie du tétanos nous montrent combien les guérisons deviennent difficiles, puisque les résultats semblent moins favorables à mesure que l'activité des sérums employés augmente, ce qui démontre la nécessité d'une étude expérimentale et systématique avant l'application à l'homme d'un procédé thérapeutique dont les conditions sont encore mal définies (1).

(1) La presque totalité de notre historique a été empruntée au savant mémoire que MM. Roux et Vaillard ont publié dans le n° du 25 février 1893 des *Annales de l'Institut Pasteur*, sous ce titre : *Contribution à l'étude du tétanos*.

II

Comment on confère au sang des animaux les propriétés antitoxiques.

Lorsque Behring et Kitasato publièrent les conclusions que nous avons exposées dans les premières pages de notre historique, ils n'avaient encore en leur pouvoir aucune méthode précise de vaccination.

Tizzoni et Cattani, les premiers, parvinrent à vacciner quelques animaux, pigeons et chiens, contre le tétanos, en leur injectant, à doses très faibles, des cultures vivantes de tétanos. Leurs expériences confirmèrent d'ailleurs en tous points les conclusions de Behring et de Kitasato, mais qu'elles étaient loin encore d'aboutir à des résultats pratiques !

Vaillard, utilisant la méthode mise en pratique par Frankel à propos de la diphtérie, réussit à vacciner quelques lapins. Il leur injectait des cultures filtrées de tétanos, chauffées pendant une heure à 60°. Le poison tétanique, modifié par la chaleur au point de ne plus pouvoir provoquer le tétanos, même à forte dose, acquiert la propriété de conférer l'immunité. Si on pousse le chauffage jusqu'à 65°, les cultures ainsi traitées perdent cette même propriété.

Kitasato décrivit plus tard un procédé de vaccination qui consistait en inoculations aux lapins des cultures vivantes et virulentes du tétanos, mêlées à des doses progressivement décroissantes de trichlorure d'iode. Mais ce procédé n'est pas inoffensif, il faut graduer les injections avec prudence pour

éviter que les animaux ne deviennent tétaniques au cours de l'expérience. Encore n'est-on pas sûr que tous les animaux bénéficieront d'une immunité véritable.

Poursuivant leurs recherches, Brieger, Kitasato et Wasserman ont préparé, par un mélange d'extrait de thymus à la culture filtrée du tétanos, un vaccin parfaitement inoffensif, à la condition d'être administré, vieux de deux jours, à des doses progressivement croissantes.

Cette méthode, que ses inventeurs considéraient comme la seule véritablement efficace, le cède pourtant à plusieurs autres que M. Vaillard a longuement exposées dans un article paru dans le tome VI des *Annales de l'Institut Pasteur* et dont nous allons résumer les points principaux.

Un des procédés de M. Vaillard utilise les propriétés vaccinales que possèdent les cultures filtrées du microbe, lorsqu'elles ont été partiellement dépourvues de leur toxicité par le chauffage; il consiste à introduire dans le sang des doses massives de cultures filtrées, chauffées à des températures progressivement décroissantes, 60°, 55°, 50°, puis des quantités graduellement augmentées de cultures filtrées dont la toxicité est entière. L'application en est facile. A trois jours d'intervalle, on injecte dans une veine de l'oreille deux doses de 10 cc. d'une culture filtrée, chauffée pendant une heure à 60°. Cinq jours après, on injecte 10 cc. de la même culture, mais chauffée pendant une heure à 55°; enfin, après un nouveau délai de cinq jours, 10 cc. de la culture chauffée une heure à 50°.

Cela suffit déjà pour donner l'immunité aux animaux et conférer au sang la propriété antitoxique. L'état réfractaire est ensuite renforcé au moyen de cultures filtrées douées de toute leur toxicité; pour cela, tous les huit ou dix jours, on en injecte dans l'oreille des quantités croissantes, 5, 10, 15, 20, 30 cc. et même plus, si besoin est.

Un procédé plus simple encore, et plus expéditif que le précédent, consiste à employer non plus la toxine atténuée par la chaleur, mais la toxine modifiée par l'iode. M. E. Roux, dans son discours sur l'immunité au Congrès de Londres, a mentionné ce moyen de l'immunisation facile, pratique et qui donne des résultats également certains pour le tétanos et la diphtérie.

L'iode à faible dose neutralise ou modifie instantanément le poison tétanique. Si, à 0 cc. 5 d'une culture filtrée dont 1/6000 de centimètre cube suffit pour tuer un cobaye adulte, on ajoute un volume égal d'eau iodée à 1/500, on peut immédiatement après injecter la totalité du mélange sous la peau d'un jeune cobaye sans déterminer le moindre symptôme tétanique. Après quelques injections de ce genre comportant des doses croissantes de culture, les animaux acquièrent l'immunité, et cette immunité se maintient encore après huit mois.

Il n'est pas jusqu'à l'injection de doses progressives de cultures filtrées dont la toxicité est entière qui ne puisse conférer l'immunité par le fait d'une accoutumance graduelle au poison. Ce procédé ne réussit, d'ailleurs, qu'à la condition d'être appliqué avec ménagement et sans précipitation.

Le procédé d'immunisation par la toxine iodée est de tous peut-être le meilleur. Plus l'animal que l'on veut vacciner est sensible au tétanos, plus on prolongera les injections de toxine iodée. Ainsi on ne commencera à injecter à un cheval de la toxine pure que lorsqu'on aura constaté que son sang est antitoxique.

Il serait erroné de croire que, par ce seul fait que l'on a immunisé un animal contre le tétanos, on a du même coup transmis au sérum de cet animal les propriétés antitoxiques. Ainsi, par exemple, le sang des lapins rendus réfractaires par des inoculations répétées de cultures vivantes addition-

nées d'acide lactique sous la peau de la queue ou du tronc ne présente généralement pas de propriétés antitoxiques appréciables. C'est que, comme l'a démontré Ehrlich, la propriété antitoxique du sérum n'est pas une quantité invariable, mais bien un attribut artificiel, contingent, intimement lié à la pénétration dans l'organisme de doses plus ou moins grandes de substances élaborées par le bacille tétanique.

En réalité, la dose de culture injectée importe seule. Chez certains animaux appartenant à la même espèce, il faut néanmoins des doses de culture différentes pour faire apparaître la propriété antitoxique du sérum dans toute sa plénitude. Celle-ci, d'autre part, ne devient pas manifeste aussitôt après l'introduction de la culture filtrée dans les tissus de l'animal, et le sang reste toxique pendant un certain temps.

La propriété antitoxique ne s'établit que lentement, progressivement; déjà appréciable du huitième au douzième jour, elle se montre très active du dix-huitième au vingtième jour, toujours d'autant plus marquée que la masse de culture injectée a été plus considérable. Une fois établie, elle persiste pendant quatre, six et même huit mois; lorsqu'elle commence à diminuer, il suffit d'une nouvelle injection pour la faire remonter à son énergie première.

M. Behring s'est servi, pour indiquer l'activité d'un sérum, d'une notation très commode et qu'il est bon d'adopter. Il mesure cette activité d'après la quantité de sérum nécessaire pour immuniser 1 gramme de souris. Quand il dit d'un sérum qu'il est actif au millionième, cela veut dire qu'un centimètre cube de ce sérum suffit à immuniser 1,000 kilogrammes de souris; ou encore qu'une souris de 20 grammes sera rendue réfractaire par l'injection de 2 cent-millièmes de centimètre cube du même sérum.

Le pouvoir antitoxique se mesure *in vitro*, d'après la quan-

tité de sérum nécessaire pour rendre inoffensif un volume donné d'une toxine dont l'activité est connue.

Le pouvoir antitoxique du sang des animaux immunisés décroît dès que l'on suspend les injections de toxine. Il importe donc de faire périodiquement des injections de toxine aux animaux qui le fournissent. Non seulement on empêche ainsi l'affaiblissement des pouvoirs antitoxiques et immunisants, mais on l'accroît sans cesse en proportion des quantités de toxine injectée, et il semble que l'expérimentateur puisse ainsi l'augmenter indéfiniment.

M. Behring fait remarquer que chaque injection de toxine est suivie d'une diminution du pouvoir antitoxique du sérum, puisque une partie de l'antitoxine est aussitôt employée à détruire la toxine injectée. Si la dose de poison introduite d'un seul coup est très considérable, ou si les injections sont abondantes et renouvelées tous les jours, la propriété antitoxique du sang disparaîtra momentanément. Il peut même arriver que le sang devienne toxique et que le pouvoir antitoxique ne reparaisse qu'au bout de quinze jours. Une remarque intéressante à faire sur ce point, c'est qu'un cheval inoculé du tétanos au moment où son sang charriait des torrents de toxine n'a pas pris la maladie. Cette immunité, qui n'a rien à voir avec l'immunité antitoxique en un pareil moment, doit provenir d'une accoutumance au poison.

En procédant par injections massives (50 cc. pour un lapin, 200 à 300 cc. pour un cheval), espacées de dix en dix jours, on élèvera continuellement le pouvoir antitoxique et l'on pourra puiser le sérum une dizaine de jours après l'opération. M. Nocard, utilisant ces principes, a vacciné des chevaux et une vache pouvant fournir pour le traitement du tétanos humain un sérum dont le pouvoir antitoxique est de 10,000,000, degré d'activité que M. Behring regarde comme particulièrement favorable aux essais thérapeutiques.

Pour garder le sérum en provision, on peut le dessécher dans le vide et le conserver à l'état sec ; au moment de s'en servir, il est dissous dans dix fois son poids d'eau distillée stérile. La dessiccation ne diminue pas son efficacité et permet de le conserver indéfiniment.

III

Propriétés du sérum antitoxique

Il est bien établi, depuis les expériences faciles à vérifier et déjà devenues classiques de MM. Behring et Kitasato, que si l'on mélange parties égales de sérum antitoxique et de toxine tétanique mortelle pour le cochon d'Inde, à la dose de 0 cc. 003, et si l'on injecte des volumes de ce mélange contenant 2 cc., 3 cc., 6 cc. de culture filtrée à des cobayes, ceux-ci ne présenteront, dans la suite, aucun symptôme de tétanos.

L'action du sérum s'exerce d'ailleurs aussi bien dans l'organisme vivant que dans les verres à expérience. A lieu de pratiquer d'avance le mélange, injectons d'emblée 120 cc. de culture filtrée à un lapin immunisé et recueillons le sang de ce lapin trente minutes après cette opération, ce sang immunisera les souris auxquelles nous l'injecterons, loin de leur donner le tétanos.

Quel est donc le mode d'action de cette substance antitoxique du sérum sur les toxines tétaniques? Forme-t-elle avec cette toxine une combinaison définie, à la façon d'un acide qui sature un alcali; provoque-t-elle, à la façon des ferments, un dédoublement de cette toxine? A vrai dire, nous n'en savons rien et nous n'avons aucune idée de la quantité réelle d'antitoxine contenue dans un volume de sérum, pas plus d'ailleurs

que nous ne savons la dose de toxine contenue dans un volume de culture filtrée.

Jusqu'ici nous n'avons pu constater et affirmer qu'une chose, c'est l'action incontestable du sérum antitoxique sur les cultures toxiques, action qui se manifeste également *in vitro* et dans l'organisme des animaux. Aucun artifice n'a réussi jusqu'à présent pour séparer la toxine et l'antitoxine versées l'une dans l'autre ; ni la filtration sur terre poreuse, ni la dialyse, ni les précipitations n'ont donné de résultats. La toxine tétanique, qui passe en partie à travers le parchemin quand elle est dans du bouillon, ne dialyse plus si elle est mélangée à un liquide albumineux, et tout ce que Tizzoni et Cattani ont pu retirer de leurs études spéciales sur le sérum antitoxique, c'est que l'antitoxine est affaiblie par le chauffage à 65° pendant une demi-heure, et détruite par le chauffage de la même durée à 68°, température de coagulation du sérum. Ils ont trouvé également qu'elle est détruite par l'acide chlorhydrique, par l'acide lactique en excès, par les alcalis ; qu'elle est précipitée par le sulfate d'ammoniaque en excès et par l'alcool absolu.

Il faut ajouter que les propriétés physiques et chimiques de la toxine et de l'antitoxine sont très analogues et que les mêmes agents les détruisent dans la même proportion. Dès lors il est bien malaisé de savoir si un animal qui reçoit un mélange de sérum et de culture filtrée reste indemne parce que le poison n'existe plus dans le liquide inoculé, ou bien parce que le sérum immunisant a rendu ses cellules insensibles à la toxine qui reste alors sans effet. Et cependant toutes les expériences sont bien faites pour laisser croire que ces deux substances se détruisent mutuellement.

L'action de l'antitoxine sur la toxine est instantanée. Le mélange, une fois fait, devient immédiatement inoffensif.

Si l'on verse des quantités graduellement croissantes de

toxine dans un volume donné de sérum, il arrive un moment où le sérum perd ses propriétés antitoxiques ; le liquide contient un excès de toxine et peut donner le tétanos.

L'injection d'un peu de sérum à un animal sensible, si elle est faite quelques heures avant l'infection, lui permet de résister à une dose de culture sûrement mortelle pour les animaux de même poids. On peut obtenir des sérums qui immunisent à des quantités infiniment petites. M. Nocard a immunisé un cheval dont le sérum est actif au dix-millionième de cc. Cette minime portion n'est préventive que pour une dose déterminée de toxine, elle serait insuffisante pour une dose plus grande.

En augmentant le volume du sérum injecté proportionnellement à celui de la toxine que l'on veut employer, on rendra les animaux insensibles à des masses de poison tétanique.

Le sérum confère donc aux animaux une immunité véritable, comme l'ont établi MM. Brieger et Kitasato ; mais contrairement à l'opinion de ces auteurs, cette immunité n'est pas durable, elle diminue rapidement, quelle que soit la quantité de sérum injectée et elle disparaît dans un délai qui, dans les expériences de M. Vaillard, n'a guère dépassé cinquante jours.

Ainsi un cobaye, du poids de 530 grammes, reçoit dans le péritoine 20 cc. d'un sérum actif à 0 cc. 00002 ; trente-sept jours après, l'inoculation d'une quantité modérée de culture filtrée provoque chez ce cobaye un tétanos sévère, mais dont il guérit. Une souris de 15 grammes reçoit un cc. d'un sérum actif au millionième ; éprouvée au bout de vingt-quatre jours avec une petite dose de toxine, elle meurt tétanique. Parfois même, chez les cobayes auxquels on n'a donné que 2 à 3 cc. de sérum, l'immunité prend fin dès le quinzième ou le vingtième jour.

Cette immunité est acquise immédiatement après l'intro-

duction du sérum antitoxique, elle est proportionnelle à la dose de celui-ci.

Elle diffère essentiellement de l'immunité lente à s'établir, mais persistante; que l'on obtient par l'injection de la toxine iodée ou chauffée, ou encore par l'injection dans le tissu cellulaire de spores tétaniques et d'acide lactique. Chaque fois que les cellules de l'organisme ont subi l'action de la toxine tétanique, elles conservent longtemps leur résistance vis-à-vis d'elle, alors même que le sang ne manifeste pas de propriétés antitoxiques.

Cela prouve bien que l'immunité dans le tétanos n'est pas tout entière dans le pouvoir antitoxique des humeurs. Il y a en réalité plusieurs sortes d'immunités contre le tétanos, et l'immunité antitoxique est celle qui apparaît en dernier lieu chez les animaux hypervaccinés par les procédés que nous avons décrits.

Comment se forme l'antitoxine dans le corps des animaux ? Elle abonde dans le sang des animaux seulement après des injections prolongées de toxine. Serait-elle une simple modification de cette dernière ? Question intéressante, mais insoluble. On sait cependant que la substance antitoxique existe surtout dans le sang ou plus exactement dans le sérum, car M. Behring a prouvé que le caillot n'en renferme pas.

La sérosité limpide et privée d'éléments cellulaires d'un œdème provoqué chez le lapin vacciné, par une ligature placée à la base de l'oreille est aussi antitoxique que le sang. L'humeur aqueuse d'un animal immunisé est antitoxique, mais plus faiblement.

L'urine et la salive sont quelque peu antitoxiques chez les animaux, même hyperimmunisés. Le lait, au contraire, est très riche en antitoxine et agit comme le sérum, ainsi que l'a très ingénieusement démontré M. Ehrlich, qui attribue à la lactation la transmission héréditaire de l'immunité tétanique.

Toutes les recherches faites sur les organes n'ont pas donné de grands résultats ; les ganglions lymphatiques, le foie, la rate, le thymus, les capsules surrénales, le pancréas, les glandes salivaires et lacrymales ont détruit *in vitro* la toxine tétanique, sans qu'aucun organe déterminé parût être le siège où se fabrique plus spécialement l'antitoxine. Les muscles n'ont donné aucune réaction.

Le pus des animaux immunisés a révélé des propriétés antitoxiques, mais on a le droit de se demander si ces propriétés tiennent aux leucocytes ou à la petite quantité de sérosité qui se trouve avec eux. En effet, si on lave soigneusement à diverses reprises les amas purulents dans une solution physiologique de chlorure de sodium, leur propriété préventive diminue fortement.

La substance antitoxique s'élimine par le rein et par le lait, surtout chez les femelles. Malgré ces causes de déperdition, on en trouve encore dans le sang des animaux immunisés longtemps après la cessation des injections vaccinales.

De même on peut extraire en quelques jours, des vaisseaux d'un animal immunisé, une quantité de sang égale à la masse totale de ce liquide, sans que l'activité du sérum soit sensiblement diminuée. Il faut en conclure que l'antitoxine enlevée à chaque saignée a été remplacée, et retenir ce fait pratique, à savoir que, chez un animal fournisseur de sérum, les saignées peuvent être fréquentes et copieuses, sans que, de ce fait, le pouvoir antitoxique soit notablement diminué.

IV

De l'action des humeurs d'un animal immunisé contre le tétanos sur le virus de cette maladie.

On sait que le sang des animaux immunisés contre le tétanos possède la propriété de détruire *in vitro* le poison tétanique et de préserver les animaux, non seulement contre la toxine provenant de souillures, mais encore, ce qui est différent, contre le virus lui-même inoculé suivant des procédés conformes à ceux de l'infection naturelle.

De là toute une théorie de l'action des humeurs et du sérum antitoxique sur les virus, théorie qui a rencontré de nombreux défenseurs et dont nous allons montrer l'inanité en rapportant les expériences très démonstratives de M. le professeur Vaillard et les conclusions qu'il en a tirées.

Le tétanos présentant au plus haut degré les phénomènes d'immunisation, c'est sur l'agent pathogène de cette maladie qu'on a cherché de préférence à constater l'action que pouvaient avoir sur le bacille les humeurs des animaux réfractaires.

1° Le bacille tétanique végète et il élabore sa toxine dans le sérum des animaux réfractaires.

Le sang des cobayes ou lapins rendus réfractaires au tétanos se prête, comme le sang des animaux non réfractaires, à la végétation du bacille tétanique et à l'élaboration de sa toxine. Ce sang possède un pouvoir antitoxique et immunisant

dont le coefficient peut être considérable, et cependant le virus que l'on y sème, loin de périr, se développe sans rien perdre de son aptitude à sécréter le poison spécifique.

Les spores ne subissent aucune influence de la part du sérum antitoxique; elles y végètent aussi bien que dans le sérum d'un lapin réceptif, en produisant une toxine dont l'activité est établie par l'inoculation aux animaux;

2° Le virus tétanique se multiplie dans les tissus vivants d'un animal immunisé.

Ce n'était pas assez de démontrer que les virus se développent librement dans une culture de sérum antitoxique extrait des vaisseaux d'un animal; il fallait se rendre compte si cette prolifération du virus était possible également au sein des tissus vivants. Mais ici la difficulté était considérable, car les spores tétaniques injectées dans les tissus d'un animal immunisé sont promptement englobées par les leucocytes et détruites par eux. Il fallait donc soustraire ces spores à l'action des phagocytes, mais en les laissant au contact du liquide organique qui circule dans le tissu conjonctif.

La difficulté a été merveilleusement tournée: Sous la peau du ventre d'un cobaye parfaitement immunisé on insère avec la plus rigoureuse asepsie un étui de papier contenant du sable imprégné de spores chauffées à 80° pendant trois heures.

Un étui semblable est disposé de la même façon sous la peau d'un cobaye témoin. Le témoin est pris de tétanos le troisième jour et meurt quarante-huit heures après. Au sixième jour le cobaye réfractaire est encore indemne, et l'on constate en extrayant le sac de papier:

- a) Que les tissus environnants n'offrent aucune réaction;
- b) Qu'on ne rencontre à la surface du sac aucun bacille tétanique;

c) Enfin, que le résidu contenu dans le sac de papier renferme des spores en nombre infiniment plus considérable qu'il n'en renfermait au début de l'expérience et que ces spores sont constituées par des bacilles filamenteux en voie de multiplication active; même constatation est faite pour l'étui inséré sous la peau du cobaye mort tétanique.

Il est impossible d'admettre que les propriétés chimiques des humeurs jouent un rôle dans la préservation contre le tétanos, lorsqu'on voit le virus de cette maladie, mis à l'abri des phagocytes, se multiplier si aisément dans l'humeur vivante d'un animal ultra réfractaire. Le fait mérite d'être souligné. Nous avons établi, en effet, que les spores tétaniques pures, sans toxine, ne peuvent végéter dans un tissu sain parce qu'elles sont englobées et détruites par les leucocytes; l'expérience ci-dessus démontre bien que la préservation des animaux ainsi infectés relève tout entière de l'activité cellulaire et n'emprunte rien à l'intervention des liquides organiques.

3° Le virus tétanique n'est pas atténué par l'action, même prolongée, des humeurs d'un animal réfractaire.

On prépare simultanément deux cultures avec une parcelle de sable recueillie sur les deux animaux dont il a été question. Les cultures obtenues sont ouvertes le neuvième jour et inoculées à deux cobayes: les deux animaux sont également intoxiqués et meurent dans le même temps.

Ainsi donc le virus qui a séjourné pendant six jours dans les tissus d'un animal réfractaire au contact d'humeurs antitoxiques n'a rien perdu de son aptitude à sécréter la toxine.

En résumé, le sérum de l'animal vacciné contre le tétanos constitue un milieu de culture où le bacille élabore un poison très actif.

Les humeurs vivantes n'apportent aucune entrave à la vé-

gétation des spores, et celles-ci y donnent naissance à des bacilles dont le pouvoir pathogène reste entier.

Les humeurs d'un animal immunisé contre le tétanos n'exercent donc aucune influence bactéricide ou atténuatrice sur le virus de cette maladie (1).

(1) Octobre 1892, n° 10, *Annales de l'Institut Pasteur*. Article de M. L. Vail-
lard.

V

De l'emploi des antitoxines dans la prévention du tétanos.

Si l'on considère la multiplicité des circonstances qui peuvent présider à l'origine du tétanos, il est bien évident que l'emploi d'une méthode préventive à l'égard de cette maladie peut sembler, au premier abord, d'une application problématique. Néanmoins, il faut bien reconnaître qu'il est des cas où l'on peut avoir recours à ce procédé, et, ne fût-ce qu'au point de vue de l'expérimentation pure et simple, il n'est pas sans intérêt d'étudier ce que peut donner en pareil cas l'emploi du sérum antitoxique.

Des expériences sur ce sujet intéressant ont été faites sur les animaux, et nous envisagerons tour à tour le cas où la maladie aura été produite par l'injection d'une quantité donnée de toxine et le cas, beaucoup plus semblable à l'infection naturelle, où la maladie proviendra de l'inoculation du virus capable d'engendrer la toxine en quantité indéterminée.

Envisageons d'abord le cas où la toxine aura été introduite dans l'organisme sous la forme de culture filtrée. Nous ignorons sur quels éléments se porte immédiatement son action, mais nous savons que la diffusion du poison est très rapide. Néanmoins, entre le moment où il est introduit dans le corps et celui où apparaissent les premiers symptômes, il s'écoule de seize à vingt-quatre heures pour la souris, le rat et le cobaye, de dix-huit à soixante heures pour le lapin. Ces périodes

des d'incubation sont relatives et dépendent quelque peu de la quantité de toxine injectée. Bien entendu aussi, la prévention sera d'autant plus difficile que l'on interviendra plus tard.

De son côté, l'antitoxine se répand dans le corps avec une très grande rapidité. Il suffit d'injecter à un animal une quantité de sérum antitoxique représentant la 345^me partie de son poids, pour donner très rapidement à son sang une propriété antitoxique manifeste, propriété qui disparaît, ainsi que nous l'avons établi, du quarantième au cinquantième jour, et dont la disparition laisse l'animal sensible, comme avant, au poison tétanique.

L'expérience montre que l'injection du sérum antitoxique, pratiquée quarante ou quarante-cinq minutes avant l'introduction de la toxine, prévient complètement le tétanos.

L'injection presque simultanée, mais en des points différents, de toxine et d'antitoxine, aura pour résultat un tétanos partiel provoqué non loin du lieu d'introduction de la toxine, mais rapidement combattu. Chez le cobaye, la mort survient quelquefois, si l'antitoxine est injectée plus de trois heures après la toxine. La souris résiste encore après la douzième heure. D'ailleurs, l'efficacité du traitement dépend beaucoup de la dose de sérum employé et de son pouvoir immunisant.

Il faut également tenir compte du lieu où l'on introduit le poison, plus meurtrier dans la région abdominale ou thoracique qu'à la patte, à cause de la rigidité des muscles respiratoires, plus dangereuse à coup sûr que la contracture des muscles moteurs.

Les réceptivités individuelles entrent pour quelque chose également dans l'irrégularité des résultats obtenus.

Supposons maintenant que l'infection est produite par l'introduction dans les tissus du bacille tétanique lui-même. Ici l'incubation n'est plus soumise aux mêmes lois ; l'intoxi-

cation dépend du plus ou moins d'aptitude du bacille à sécréter sa toxine.

Infection par spores chauffées à 80° additionnées d'acide lactique. — Le tétanos n'apparaît qu'au troisième jour, et l'injection du sérum faite simultanément à celle du microbe, donne, dans la majorité des cas, des résultats mortels. Les quantités de sérum qui préservent sûrement contre l'infection produite par une dose donnée de toxine peuvent donc être insuffisantes contre l'inoculation de spores et d'acide lactique.

Infection par spores associées à des microbes favorisants. — On a infecté des animaux avec des spores chauffées à 80° et associées à un coccus par lui-même inoffensif. Ces animaux, traités par l'injection simultanée du sérum antitoxique, n'ont pas pris le tétanos; traités par l'injection antitoxique, à la quarantième heure de l'inoculation, quelques-uns ont résisté.

Insertion d'une écharde de bois dans les muscles. — Les cas de tétanos à la suite de la pénétration d'une écharde dans les tissus étant fréquents chez l'homme, cette étude est particulièrement intéressante.

Dans ces cas, l'apparition du tétanos a été quelque peu retardée par les injections de sérum, mais la mort est survenue le plus souvent, sans doute à cause des difficultés de la phagocytose dans le tissu musculaire, car le rôle des leucocytes est considérable, il ne faut pas l'oublier, dans la prophylaxie du tétanos, et Metchnikoff a constaté que le sérum antitoxique provoque une leucocytose très marquée et favorise l'englobement des spores tétaniques.

L'introduction du sérum antitoxique dans le corps n'empêchant pas le bacille du tétanos de se cultiver, l'ablation du foyer d'infection nous paraît être le meilleur adjuvant de la

méthode antitoxique, et l'expérience est venue appuyer cette donnée, car trois cobayes sur quatre ont été sauvés par l'application de ce principe.

En somme, de ce chapitre sur la prévention du tétanos se dégagent les conclusions suivantes :

1° Le sérum antitoxique prévient sûrement le tétanos, même à doses extrêmement petites, lorsqu'il est injecté avant la toxine tétanique ;

2° Lorsque le sérum est injecté en même temps que la toxine, on observe toujours un tétanos local, même quand la quantité de sérum injectée est très grande ;

3° Lorsque le sérum est injecté après la toxine, mais avant l'apparition de tout symptôme tétanique, il y a toujours un tétanos local. La dose de sérum nécessaire pour empêcher la mort est d'autant plus forte que celui-ci est injecté plus tard après l'infection. Après un certain temps écoulé, variable avec les animaux, la prévention n'est plus possible, même avec de grandes quantités de sérum ;

4° Le tétanos est plus ou moins rapide, et par conséquent plus ou moins facile à prévenir, selon le lieu où l'injection de la toxine est faite ;

5° Lorsque l'infection est produite par le bacille tétanique, pullulant dans les tissus, la prévention dépend encore de la quantité de sérum injectée et du temps écoulé entre le moment de l'infection et celui de l'intervention. Elle échoue le plus souvent quand les animaux sont inoculés, de façon à ce qu'ils aient un tétanos à marche rapide. Elle peut réussir dans les infections lentes, et encore dans ces cas la prévention n'est pas définitive, si on n'enlève pas le foyer. La maladie, qui paraissait enrayée, peut reprendre son cours et la mort survenir après des temps très longs.

VI

De l'emploi des antitoxines dans le traitement du tétanos déclaré.

Comme précédemment, on a eu recours à des expériences sur les animaux pour se rendre compte des services que l'on pouvait attendre du sérum antitoxique dans le traitement du tétanos déclaré. Ces expériences, tour à tour pratiquées sur des animaux de réceptivité différente, souris, cobayes, lapins, moutons, etc., ont été variées à l'infini, et l'on a successivement étudié l'action du sérum sur la maladie provoquée par l'injection de toxine, par l'inoculation de spores tétaniques et de terre tétanigène. Nous allons rapidement les passer en revue, avant de nous occuper du traitement du tétanos humain, qui finira ce chapitre.

I. Infection par la toxine. — 9 souris sont inoculées avec 1/2000 cc.; 3 sont gardées comme témoins; 6 reçoivent du sérum actif, à 0 cc.00001, de 1 cc. à 2 cc. et 2/3, aussitôt que les premiers signes du tétanos apparaissent.

Des 3 souris témoins, 2 sont mortes, 1 a guéri.

Des 6 souris traitées, 4 sont mortes, 2 ont guéri.

Sur 3 cobayes inoculés, dont 2 traités par le sérum antitoxique et 1 témoin, 3 sont morts, bien que le sérum fût actif au millionième.

II. Infection par spores tétaniques additionnées d'acide lactique. — 4 souris, dont 1 témoin, ont succombé.

Sur 11 lapins rendus tétaniques :

4 témoins ont donné 2 guérisons et 2 morts.

7 traités ont donné 5 guérisons et 2 morts.

Il semble que le traitement réussisse mieux chez le lapin, mais il faut dire que cet animal étant très inégalement réceptif, il faudrait multiplier les expériences pour affirmer les résultats.

III. *Infection par spores associées à un coccus favorisant.*

— 6 souris inoculées, dont 1 témoin, 5 traitées : 6 morts.

8 cobayes inoculés, dont 2 témoins, 6 traités : 8 morts, malgré l'ablation du foyer d'infection.

IV. *Infection par introduction sous la peau d'échardes imprégnées de spores chauffées à 80°.*— 36 souris sont infectées : 31 prennent le tétanos.

12 souris témoins : 11 morts, 1 guérison.

19 souris traitées : 17 morts, 2 guérisons.

16 cobayes infectés : 15 ont pris le tétanos.

7 cobayes témoins sont morts du deuxième au septième jour.

8 cobayes traités sont morts du deuxième au vingtième jour.

Donc ici l'emploi de l'antitoxine n'a pu que ralentir le cours de la maladie ; mais le microbe continuant à sécréter sa toxine, une recrudescence est survenue qui a emporté les malades.

V. *Infection par introduction dans les muscles d'échardes de bois imprégnées de spores chauffées à 80°.*

18 cobayes ont été inoculés.

7 cobayes témoins sont morts.

11 cobayes traités sont morts.

VI. *Infection par introduction de terre sous la peau.* —

6 cobayes sont inoculés : 4 prennent le tétanos.

2 témoins meurent dans les vingt-quatre heures.

2 traités meurent dans les trois jours.

VII. — *Traitement des moutons tétaniques.* — Le mouton prend difficilement le tétanos. Un bon procédé d'inoculation est l'introduction, dans les muscles, d'une écharde imprégnée de spores tétaniques et d'un coccus favorisant.

Quatre moutons ont été inoculés, dont deux ont pris le tétanos.

Un témoin meurt le cinquième jour de la maladie.

Un traité meurt le deuxième jour de la maladie.

Dans une autre expérience, deux moutons sont inoculés, dont un témoin meurt également.

Donc, sur quatre-vingt-trois animaux traités dans l'ensemble de ces expériences, nous avons noté soixante-treize morts et dix guérisons.

Que conclure, si ce n'est qu'au moment où le sérum antitoxique est appliqué, la toxine élaborée par le microbe a déjà causé aux cellules un empoisonnement irréparable, puisque des doses très fortes ont toujours été impuissantes contre un tétanos à marche rapide.

Examinons maintenant les cas, peu nombreux jusqu'à ce jour, où l'antitoxine a été administrée dans le traitement du tétanos humain.

Ici, malheureusement, les malades ne se soumettent à l'examen médical qu'un certain temps après le début des premiers symptômes, car, depuis l'introduction de l'antisepsie dans les hôpitaux, on observe rarement des cas de tétanos postopératoires. Aussi prend-on les malades quand ils se présentent, c'est-à-dire dans des conditions ordinairement peu favorables au traitement.

Quinze observations ont été publiées jusqu'à ce jour, nous allons les résumer succinctement :

1. Le cas d'un enfant du service de M. Baginsky, à Berlin, traité par M. Kitasato.

Il s'agit d'une petite fille de neuf jours atteinte du tétanos des nouveaux-nés et à laquelle il fut injecté la quantité minime de 1 cc. 1/2 de sérum antitoxique. La mort survint au troisième jour. Ce cas n'est pas démonstratif, à cause de la faible quantité d'antitoxine injectée.

2. Cas de tétanos guéri par l'antitoxine de Tizzoni et Cattani (Padoue).

Le malade, un garçon de quinze ans, fut traité par l'injection de 1 gramme, en quatre jours, d'antitoxine en poudre, dont on fait une émulsion avec de l'eau stérilisée.

Après dix-neuf jours de son tétanos, le malade est guéri.

3. Cas de tétanos guéri par l'antitoxine dans la clinique de Nicoladoni.

Le malade reçut, en vingt-huit injections, 4 gr. 75 d'antitoxine de chien et 40 centigrammes d'antitoxine de lapin.

Il guérit vingt-cinq jours après le début de son tétanos.

4. Cas de tétanos guéri par l'antitoxine, par M. Cagliardi (de Molinelle).

Le malade, atteint de tétanos très grave, fut guéri par l'injection de 1 gramme d'antitoxine de chien.

5. Cas de tétanos traité dans la clinique de M. Pacini, par l'antitoxine de M. Tizzoni. Guérison.

Ce cas n'a pas été publié.

Il est aisé de faire, en quelques lignes, une critique générale de ces observations italiennes. Sauf dans le cas mortel de M. Baginsky, ces observations nous montrent des tétanos à marche lente, qui, on le sait, sont curables facilement et cèdent à tous les procédés thérapeutiques employés. Puis, nous nous défions quelque peu de cette antitoxine en poudre, dont le pouvoir antitoxique n'est pas connu et qui doit perdre de son efficacité à avoir subi des manipulations chimiques et des précipitations. D'ailleurs, s'il faut en croire le professeur Albertoni (de Bologne), l'antitoxine de M. Tizzoni n'aurait pas donné que des succès, et des cas suivis de mort n'auraient pas été publiés.

En France, M. Renon, interne de M. Dieulafoy, a publié deux observations où, pour la première fois, on notait l'emploi à haute dose du sérum antitoxique. Examinons-les rapidement :

6. Service de M. Dieulafoy, hôpital Necker.

X..., charretier. — Traumatisme postauriculaire.

Incubation : Trois semaines.

Durée de la maladie : Huit jours (mort).

Le traitement a été appliqué le sixième jour de la maladie.

La quantité de sérum injectée a été de 57 cc.

Chaque injection a procuré au malade un soulagement notable et un abaissement de température.

7. Service de M. Dieulafoy, hôpital Necker.

X..., cimentier. — Traumatisme d'un petit doigt.

Incubation : Sept jours.

Durée de la maladie : Treize jours (mort).

Le traitement a été appliqué le sixième jour de la maladie.

Le malade a reçu 80 cc. de sang défibriné de lapin.

Dans sa monographie sur la sérothérapie, M. Behring fait allusion à dix cas de tétanos humain traités par l'antitoxine, mais il n'en cite qu'un observé par M. Rotter et qui, d'après ce chirurgien, aurait pu guérir sans l'antitoxine.

8. Service du docteur Rotter.

Muller, garçon d'écurie. — Plaie interdigitale.

Incubation : Huit jours.

Durée de la maladie : Seize jours. (Guérison).

Le traitement a été appliqué vingt-deux jours après la blessure, quatorze jours après les premiers symptômes.

L'amélioration s'est montrée deux jours après les premières injections.

La dose de sérum employée est de 250 cc.

Examinons encore et résumons les quelques observations recueillies à Paris dans quelques services hospitaliers.

9. Service de M. Grancher, hôpital des Enfants; recueillie par M. Renaud, interne.

Gerf... (Daniel), onze ans. — Traumatisme dentaire.

Incubation : Quinze jours.

Durée de la maladie. Six jours (mort).

Le traitement a été commencé le quatrième jour de la maladie.

Quantité de sérum injecté : 147 cc.

Le pouvoir immunisant du sérum était de 500,000.

10. Service de M. Polaillon, hôpital de la Pitié ; recueillie par M. Martin, interne.

M... (Eugène), âgé de quarante deux ans. — Plaie par éclat de pétard.

Incubation : Huit jours.

Durée de la maladie : Cinq jours (mort).

Le traitement a été commencé le quatrième jour de la maladie.

Quantité de sérum injecté : 108 cc.

Pouvoir immunisant de ce sérum : 300,000.

En quelques heures, le sang du malade était antitoxique à raison de 15 parties de sang pour 1 de toxine.

11. Recueillie par le docteur Morax, de Morges (Suisse).

Röhm..., quinze ans et demi, manoeuvre. — Main broyée dans un engrenage.

Incubation : Cinq jours.

Durée de la maladie : Deux jours (mort).

Le traitement a été commencé douze heures avant la mort.

Quantité de sérum injecté : 20 cc.

Pouvoir immunisant de ce sérum : 1,000,000.

12. Service de M. Anger, hôpital Beaujon ; recueillie par M. Domat, interne.

Le Cun..., vingt-sept ans, employé de chemin de fer. — Plaies multiples. Renversé par une locomotive.

Incubation : Huit jours.

Durée de la maladie : Cinq jours (mort).

Le traitement a commencé trente-six heures après le début des accidents.

Quantité de sérum injecté : 402 cc.

Pouvoir immunisant du sérum : 1,000,000.

Le sang recueilli après la mort est antitoxique dans la proportion de 2 parties pour 1 de toxine.

13. Service de M. Letulle, hôpital Saint-Antoine ; recueillie par M. Nicole, interne.

P... (Désiré), jardinier. — Plaie à la main par éclat de verre.

Incubation : Quatorze jours.

Durée de la maladie : Trois jours (mort).

Le traitement a été commencé le deuxième jour de la maladie.

Quantité de sérum injecté : 247 cc.

Pouvoir immunisant du sérum : 1,000,000.

Après injection de 127 cc. de sérum, le sang était antitoxique à raison de 12 parties de sang pour 1 de toxine.

14. Service de M. Schwartz, à l'hôpital Cochin ; recueillie par Bauzet, interne.

Bona (Gabriel), douze ans. — Plaie à la jambe par une roue de wagonnet.

Incubation : Quinze jours.

Durée de la maladie : Trente jours (guérison).

Le traitement a été commencé le troisième jour de la maladie.

Quantité de sérum injecté : 265 cc.

Pouvoir immunisant du sérum : 1,000,000.

Dix-sept heures après l'injection de 165 cc., le sang est antitoxique à raison de 12 parties de sang pour une de toxine.

15. Service de M. Barth, à l'hôpital Broussais, recueillie par M. Mayet, interne.

P... (Charles), vingt-deux ans, ouvrier. — Mauvais état des gencives.

Incubation : Inconnue.

Durée de la maladie : Trente jours (guérison).

Le traitement a été commencé le septième jour de la maladie.

Quantité de sérum injecté : 300 cc.

Pouvoir immunisant du sérum : 10,000,000.

Le sang recueilli trente-sept jours après la dernière injection est antitoxique à raison de 20 parties pour 1 de toxine. Il immunise une souris de 15 grammes à la dose de 1 cc.

Comme on le voit, dans les sept derniers cas de tétanos humain que nous venons de citer, on n'a pas craint d'employer, à dose massive, du sang doué d'un pouvoir immunisant considérable. On est parvenu à rendre antitoxique la masse du sang des malades, et néanmoins la maladie n'a pu être enrayée que deux fois.

Encore, avons-nous le droit de nous demander si, dans ces deux cas, particulièrement bénins, nous devons uniquement le succès à l'intervention antitoxique.

CONCLUSIONS

L'emploi du sérum antitoxique dans le traitement du tétanos humain nous a révélé des résultats assez semblables à ceux qu'il nous avait montrés dans le traitement du tétanos provoqué chez les animaux.

Dans les deux cas nous avons vu échouer les antitoxines en présence des tétanos graves ; dans les deux cas nous n'avons enregistré de succès véritables que dans le traitement des tétanos à marche lente, des tétanos qui, le plus souvent, cèdent à l'action des procédés thérapeutiques vulgaires ou guérissent spontanément.

Est-ce à dire que nous devons reléguer les antitoxines au rang des chimères ou des médications illusoires ? Nous ne le croyons pas. Si l'on en juge par le nombre considérable des expériences faites depuis la publication du fameux mémoire de Behring et de Kitasato, les expérimentateurs ne vont pas s'arrêter en si bon chemin.

Et d'ailleurs, une méthode qui n'a pas encore porté ses fruits en ce qui touche au tétanos et à la diphtérie, les seules maladies sur lesquelles on ait sérieusement expérimenté, est peut-être appelée à des résultats plus brillants lorsqu'on l'appliquera à d'autres maladies infectieuses.

Il y a dans le monde des poisons microbiens, si mal exploré jusqu'à présent, mille variétés d'action qui favoriseront peut-être ces tentatives, et ce serait être mauvais augure que de généraliser par avance les échecs obtenus dans un cas.

Et, de ces échecs mêmes, ne ressort-il pas, en somme, des résultats appréciables?

S'il est vrai qu'on n'a pas en main le remède du tétanos déclaré, on n'en possède pas moins un moyen préventif d'une valeur incomparable. Et pourquoi ne pas l'employer? Pourquoi le médecin appelé à soigner une plaie contuse et souillée de terre n'injecterait-il pas préventivement de l'antitoxine.

En tous cas, s'il convient de ne pas pousser à toutes les audaces, il faut aussi ne pas tarir la source de généreuses conceptions, et s'incliner devant cette notion nouvelle due aux travaux de Behring et de Kitasato, qui est le pouvoir antitoxique, pouvoir défini qui ne se confond avec aucun des autres processus capables d'intervenir dans le mécanisme de la vaccination.

Vu et permis d'imprimer:

Montpellier, le 19 mai 1893.

Le Recteur,

J. GÉRARD.

Vu et approuvé :

Montpellier, le 19 mai 1893.

Le Doyen,

MAIRET.

SÉRMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque !
